

Autoradiographische Untersuchungen über den
tageszeitlichen Rhythmus von Zellteilungsvorgängen
der Epidermis und des Bronchialepithels
von unbehandelten Goldhamstern.

Ursula Schöpf

1970





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0057

Aus dem pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Max Eder

AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN TAGESZEITLICHEN
RHYTHMUS VON ZELLTEILUNGSVORGÄNGEN DER EPIDERMIS UND DES
BRONCHIALEPITHEL VON UNBEHANDELTEN GOLDHAMSTERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Schöpf
aus Karlsruhe

München 1970



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privat Dozent Dr. H. Rabes
Correferent:	Professor Dr. M. Eder
Dekan:	Professor Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 7. 1970

CALIMAE

Die Anregung zu dieser Arbeit und die Themawahl
verdanke ich Herrn Professor Dr. Dontenwill.

Bei der Ausführung des experimentellen Teils dieser Arbeit hatte ich von Seiten mehrerer Mitarbeiter des pathologischen Institutes wertvolle Hilfe.

Herrn Priv. Doz. Dr. Rabes bin ich sehr dankbar für die Übernahme und Korrektur meiner Arbeit, ebenfalls dem Correferenten Herrn Professor Dr. Eder.

Meinen ganz besonderen Dank aber möchte ich Herrn Professor Dr. Schauer aussprechen, ohne dessen Unterstützung diese Arbeit wohl kaum hätte vorgelegt werden können.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. PROBLEMGESCHICHTE	1
1. Methoden zum Studium des Mechanismus der Zellneubildung	
a) Colchizin	
b) ^3H -Thymidin	
2. Indifferenzzone als alleinige Zellneubildungsstätte im mehrschichtigen Plattenepithel	2
3. Zellschicht des Stratum basale stellt eine völlig homogene Population intermitotischer Zellen dar	2
4. Generationszyklus der Zellen und die Dauer der einzelnen Phasen	2
5. Mechanismus der bivalenten Zellteilung im Stratum basale des mehrschichtigen Plattenepithels	4
6. Tageszeitliche Schwankungen des Regenerationsrhythmus der Zellproliferation	8
a) Mitoseindex	8
b) ^3H -Index	9
7. Verschiebung bzw. Nivellierung des tageszeitlichen Rhythmus durch exogene Faktoren	12
8. Theoretische Überlegungen über das Zustandekommen der tageszeitlichen Schwankungen	14

	Seite
II. MATERIAL UND METHODIK:	15
1. Tiermaterial	15
2. Versuchsanordnung	15
3. Autoradiographischer Arbeitsgang	16
4. Auswertung der Autoradiogramme	16
III. ERGEBNISSE:	17
1. Bronchialepithel	17
2. Epidermis	18
IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:	19
1. Größenordnung der Durchschnittswerte des ^3H -Index	19
2. Tagesrhythmus des ^3H -Index	19
V. ZUSAMMENFASSUNG:	24
VI. TABELLEN:	32
VII. LITERATURVERZEICHNIS:	40

I. PROBLEMGESCHICHTE:

Das Problem des tageszeitlichen Rhythmus der Zellregeneration steht in engem Zusammenhang mit der allgemeinen Frage nach Mechanismus und Steuerung der Zellneubildung in den tieferen Schichten der Wechselgewebe. Trotz einer sich über Jahrzehnte erstreckenden Kette von Untersuchungen, vor allem am mehrschichtigen Plattenepithel der Nager, konnten die Vorgänge, die sich bei der Zellneubildung abspielen, und die dabei wirksamen Steuerungsmechanismen (wahrscheinlich biochemischer Art) noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Als Methode zur Untersuchung der Proliferation einer Zellpopulation stand zunächst Colchizin, ein Mitosehemmstoff, zur Verfügung. Mit Hilfe des Colchizins konnten Schwankungen des Mitoseindex sowie unter der Voraussetzung kontinuierlichen Wachstums der Zellpopulationen Werte für die mittlere Lebensdauer einer Zelle in verschiedenen Geweben ermittelt werden (vergl. Tabelle I).

Erst mit Hilfe der Autoradiographie und der Verwendung von radioaktiv markiertem Thymidin erhielt man genaueren Aufschluß über die Vorgänge der Zellproliferation und über die einzelnen Phasen des Generationszyklus einer Zelle.

Thymidin, ein selektiver Vorläufer der Desoxyribonucleinsäure, wird ausschließlich während der etwa 6 - 8 Stunden dauernden DNS-Synthesezeit (S-Phase) in die DNS eingebaut (FIRKET 1958; HUGHES 1959; PAINTER and DREW 1959; CRONKITE, BOND, FLIEDNER and RUBINI 1959; QUASTLER and SHERMAN 1959; SCHULTZE und OEHLERT 1960). Da die DNS weitgehend stoffwechselstabil ist (HUGHES 1959) unterliegt sie außerhalb der DNS-Synthesezeit keinem Stoffwechsel. Die Verfügbarkeitszeit von intraperitoneal injiziertem ^3H -Thymidin im tierischen Organismus beträgt etwa 40 Minuten (KOBURG und SCHULTZE 1961; MAURER und KOBURG 1961). Nach Ablauf dieser Verfügbarkeitszeit ist im Organismus kein freies ^3H -Thymidin mehr nachweisbar. Bei dieser Methode werden also nach einer einmaligen Injektion mit ^3H -Thymidin alle diejenigen Zellen markiert, die sich vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Ende der Verfügbarkeitszeit in der S-Phase ihres Generationszyklus befinden.

Rein topographisch unterscheidet man bei den Wechselgeweben - auch labile Elemente genannt - zwischen einer Funktions- und Proliferationszone. Die Proliferationszone, seit SCHAPER und COHEN (1905) als Indifferenzzone bezeichnet, wird beim mehrschichtigen Plattenepithel vom Stratum basale gebildet, beim mehrreihigen Zylinderepithel, wie z. B. dem Bronchialepithel, von den Basal- oder Ersatzzellen. Für das mehrschichtige Plattenepithel des Hamsters - ebenso wie der übrigen Nagetiere, Maus, Ratte und Kaninchen - ist nach OEHLERT (1966) die Frage der Indifferenzzone, d. h. der Gewebszone, in der die Zellneubildung stattfindet, eindeutig geklärt. Die Zellneubildung findet hier ausschließlich im Stratum basale statt. Außerdem konnte für das Zungenepithel der Maus, sowie für das Oesophagusepithel der Ratte (LEBLOND, GREULICH and PEREIRA 1964) und für das Vaginalepithel der Ratte (LADINSKY and PECKHAM 1965) durch Dauerinfusion mit ^3H -Thymidin nachgewiesen werden, daß es sich bei der Zellschicht des Stratum basale um eine völlig homogene Population intermitotischer Zellen handelt.

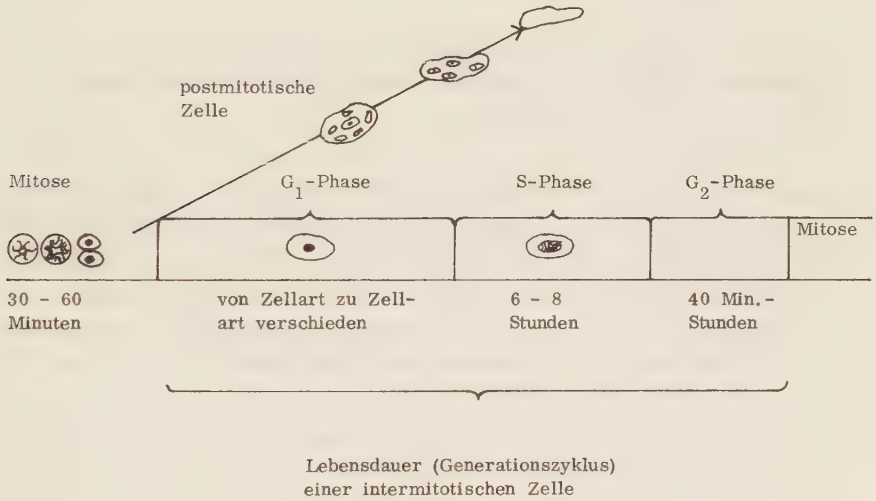
Für die mittlere Lebensdauer der Basalzellen (von Mitose zu Mitose) wurde beim Plattenepithel des Rattenoesophagus ein Wert von 54,3 Stunden (2,2 Tage) ermittelt (LEBLOND, GREULICH and PEREIRA 1964). Während dieses Generationszyklus von Mitose zu Mitose durchlaufen die Basalzellen drei Entwicklungsphasen: G_1 -Phase - S-Phase - G_2 -Phase (vergl. Abbildung I).

Die G_1 -Phase läßt sich als Wachstums- und Differenzierungsphase charakterisieren. Ihre Dauer ist von Zellart zu Zellart sehr verschieden, wahrscheinlich aber auch bei identischem Gewebe variabel. In dieser Phase findet die RNS- und Proteinsynthese statt.

Während der S-Phase verdoppeln sich Volumen, DNS-Gehalt und Chromosomenmasse des Kerns. In dieser Phase findet auch der Einbau des ^3H -Thymidins, als eines DNS-Vorläufers, statt. Die Dauer der DNS-Synthesephase beträgt im allgemeinen 6 - 8 Stunden (PAINTER and DREW 1959; QUASTLER and SHERMAN 1959; CRONKITE, BOND, FLIEDNER and RUBINI 1959; KOBURG und SCHULTZE 1961; DÖRMER, TULINIUS und OEHLERT 1964).

ABBILDUNG I

Schema des Generationszyklus einer Zelle mit bivalenter Zellteilung aus Oehlert (1966):



- G₁-Phase = Wachstums- und Differenzierungsphase, von Zellart zu Zellart sehr variabel
- S-Phase = DNS-Synthesezeit, mit 6 - 8 Stunden ziemlich konstant
- G₂-Phase = prämitotische Ruhephase, für die Werte von 1 - 2 Stunden ermittelt wurden

An die S-Phase schließt sich die G_2 -Phase als prämitotische Ruhephase an. Als Dauer der prämitotischen Ruhephase wurden 1 - 2 Stunden ermittelt (QUASTLER and SHERMAN 1959; KOBURG und SCHULTZE 1961; DÖRMER, TULINIUS und OEHLERT 1964; KOBURG und MAURER 1962; DEVIK 1962; WOLFSBERG 1964). Die Dauer der Mitose, also des Prozesses der eigentlichen Zellteilung, wird mit etwa 1 Stunde angegeben (QUASTLER and SHERMAN 1959; SCHULTZE und OEHLERT 1960; OEHLERT 1960).

Die in der Literatur ermittelten Werte für die mittlere Lebensdauer verschiedener Zellpopulationen sowie für die Dauer der einzelnen Phasen des Generationszyklus sind in den Tabellen I und II angegeben.

Da unter physiologischen Bedingungen die Ausdehnung des Stratum basale konstant bleibt, muß die Zahl der im Tagesdurchschnitt das Stratum basale verlassenden Zellen gleich der Zahl der im Tagesdurchschnitt durch Zellteilung neu entstehenden Zellen sein ("steady state"). Wie sich dieser Prozeß der Zellteilung und der Abwanderung von Zellen in höher gelegene Zellschichten beim mehrschichtigen Plattenepithel abspielt, dafür gibt es zwei verschiedene theoretische Modelle. Nach LEBLOND, GREULICH and PEREIRA (1964), die ihre Untersuchungen am mehrschichtigen Plattenepithel des Oesophagus der Ratte vornahmen, handelt es sich nicht um einen Prozeß bivalenter Zellteilung, d. h. nach jeder Mitose verbleiben beide Tochterzellen zunächst im Stratum basale und können dann entweder beide in das Stratum spinosum abwandern, oder beide als Mutterzellen im Stratum basale verbleiben (vergl. Abbildung II). Nach den genannten Autoren finden nur in 3 % der Fälle bivalente Zellteilungen statt. Dagegen hält OEHLERT das auf ROLSHOVEN (1951) und OSGOOD (1959) zurückgehende Modell der sogenannten bivalenten bzw. inäqualen Zellteilung für realistisch. Nach diesem Modell entstehen jeweils zwei in ihrer prospektiven Potenz unterschiedliche Zellen. Die eine der beiden Zellen verbleibt als intermitotische Zelle in der Indifferenzzone und behält ihre Teilungsfähigkeit bei, damit ist die Zellkonstanz innerhalb des Stratum basale gewährleistet. Die andere Zelle hingegen wandert unter Verlust ihrer Teilungsfähigkeit zur Geweboberfläche ab.

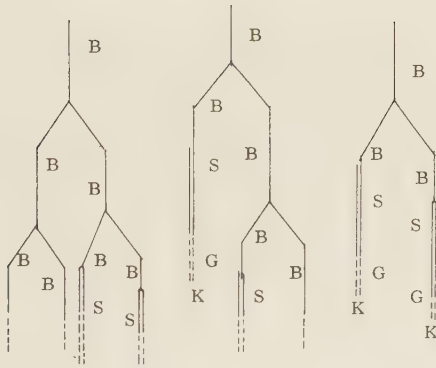
TABELLE I

Mehrschichtiges Plattenepithel in:	Tierart:	Mittlere Lebensdauer der Zellen in Tagen, ermittelt mit Hilfe von Cholchizin:	Literatur:
Mundhöhle	Maus	3,5	Cameron & Greulich, 1963
Mundhöhle	Ratte	4,3	Bertalanffy, 1960
Mundhöhle	Ratte	13,8	Trott & Gorenstein 1963
Zunge (Oberfläche)	Ratte	4,9	Bertalanffy, 1960
Zunge (Unterfläche)	Ratte	7,7	Bertalanffy, 1960
Oesophagus	Maus	7,7	Cameron & Greulich 1963
Oesophagus	Ratte	8,8 - 11,6	Bertalanffy, 1960
		Ermittelt mit Hilfe von ^3H -Thymidin:	
Mundhöhle	Maus	4,4	Meyer z. Gottesberge & Koburg, 1963
Zunge	Maus	3,0	Greulich & Cameron 1964
Oesophagus	Maus	4,5	Greulich & Cameron 1964
Oesophagus	Ratte	2,2	Leblond, Greulich & Pereira, 1964
Epidermis (Rücken)	Maus	4,0	Oehlert & Büchner 1961
Epidermis (Rücken)	Ratte	3,7	Fukuyama & Bernstein, 1961
Epidermis (Rücken)	Schwein	11,0 - 14,0	Oehlert & Karasek, 1966
Epidermis (Rücken)	Mensch	45,0	Johnson, Haymaker, Rubini, Fliedner, Bond, Cronkite, Hughes, 1960

TABELLE II

Gewebe:	Tierart:	S-Phase:	G ₂ -Phase:	Literatur:
Darmepithel	Maus	7-8 Std.	1 Std.	Quastler & Sherman, 1959
Knochenmarks- zellen		7-8 Std.		Cronkite, Bond, Fliedner & Rubini, 1959
Oesophagus Darmepithel	Maus	7-8 Std.	1 Std	Koburg & Schult- ze, 1961
Epidermis	Maus	6 Std.		Devik, 1961
Epidermis		7,1 Std		
Bronchial- epithel	Maus	7,5 Std.		Pilgrim & Maurer, 1962
Bronchialepi- thel	Ratte	7,5 Std.		
Darmepithel	Maus	7-8 Std.		Maurer & Koburg, 1961
Epidermis	Maus	6-7 Std.	1 Std.	Dörmer, Tulinius & Oehlert, 1964
Darmepithel	Maus		2 Std.	Koburg & Maurer, 1962
Epidermis	Maus		2 Std.	Devik, 1962
Vormagen	Maus		2 Std.	Wolfsberg, 1964
Oesophagus	Maus		3 Std.	Cameron & Greu- lich, 1963

ABBILDUNG II



Schema der nicht bivalenten Zellteilung, die nach LEBLOND, GREULICH und PEREIRA in 3 % aller Fälle stattfinden soll aus Leblond, Greulich und Pereira (1964)

B = Basalzellen, dargestellt durch eine einfache Linie

S = Zelle aus dem Stratum spinosum, durch einen doppelten Strich gekennzeichnet

G = Zelle aus dem Stratum granulosum, durch eine gestrichelte Doppel-
linie dargestellt

K = Verhornungszone

Bei den von ihnen untersuchten Geweben konnten OEHLERT und Mitarbeiter (OEHLERT und BÜCHNER 1961; OEHLERT 1961 und 1966) keinerlei Hinweis für die Gültigkeit des von LEBLOND, GREULICH und PEREIRA (1964) vertretenen Modells ausfindig machen. Nach ihrer Meinung ist daher das Modell der bivalenten Zellteilung repräsentativ für die Vorgänge der Zellproliferation beim mehrschichtigen Plattenepithel der Nager.

TAGESZEITLICHE SCHWANKUNGEN DER ZELLPROLIFERATION:

Daß der Prozeß der Zellproliferation in den tieferen Gewebsschichten tageszeitlichen Intensitätsschwankungen unterliegt, ist seit langem bekannt. Auch zahlreiche andere Funktionen des Organismus laufen bei Tieren und Pflanzen mit periodisch wechselnder Intensität ab. Man spricht bei diesen Erscheinungen von einer "biologischen Uhr" (ASCHOFF 1963; BÜNNING 1963).

MITOSEINDEX:

Über die tageszeitlichen Schwankungen der Mitosezahl, gemessen durch den Mitoseindex, liegt eine große Zahl von Veröffentlichungen vor (KORNFELD 1922; ORTIZ-PICON 1933; CARLETON 1934; COOPER and SCHIFF 1938; COOPER and FRANKLIN 1940; DOBROHKTOV 1961). Die genannten Autoren stellten fest, daß der Mitoseindex einen tageszeitlichen Rhythmus aufweist. CARLETON (1934) stellte für die Epidermis der Maus ein Maximum der mitotischen Aktivität zwischen 20 Uhr und 24 Uhr fest und ein Minimum ungefähr um 12 Uhr. COOPER und FRANKLIN (1940) stellten dagegen für dieselbe Gewebsart ein Maximum des Mitoseindex um 10 Uhr und ein Minimum um 22 Uhr fest. Letztere Werte stimmen mit denen von BLUMENFELD (1939) für die Epidermis der Ratte überein. BULLOUGH untersuchte in einer ganzen Serie von Arbeiten (erschieden zwischen 1946 - 1950) ebenfalls Schwankungen der mitotischen Aktivität an der Epidermis der Maus. Nach seinen Ergebnissen liegt das Maximum des Mitoseindex sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tie-

ren ungefähr um 13 Uhr. Dabei liegt der Mitoseindex von 10 Uhr bis 16 Uhr über dem Tagesdurchschnitt. Dieser Verlauf der Kurve des Mitoseindex legt es nahe, den Regenerationsrhythmus durch den tageszeitlichen Rhythmus von körperlicher Tätigkeit und Schlaf zu erklären. Da Maus und Ratte Nachttiere sind, würde nach diesen Ergebnissen die Zellneubildung während einer Periode körperlicher Ruhe ihr Maximum erreichen.

Mit dieser Interpretation sind allerdings die in einer neueren Untersuchung von PILGRIM und Mitarbeitern (PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER 1965) ermittelten Werte für die Tagesschwankungen des Mitoseindex bei verschiedenen Geweben der Maus nicht vereinbar. Das Maximum des Mitoseindex lag hier bei der Mehrzahl der Gewebe um 6 Uhr und zwar gleichermaßen für zwei durchgeführte Versuchsserien, wobei die Tiere der ersten Versuchsserie eine Woche vor Versuchsbeginn in Dauerlicht gehalten worden waren, und die zweite Serie eine Woche vor Versuchsbeginn einem künstlichen Licht-Dunkel-Wechsel unterworfen waren. Die Lichtphase dauerte von 8.30 - 17.30 Uhr und entsprach damit in etwa den normalen Umweltbedingungen der Versuchstiere (dabei bleibt allerdings die Frage offen, ob durch die künstliche Belichtung nicht eine Verschiebung des tageszeitlichen Rhythmus der körperlichen Aktivität bei den Versuchstieren von Pilgrim bewirkt wurde). Die verschiedenen in der Literatur ermittelten Extremwerte des Mitoseindex für verschiedene Gewebsarten sind in Tabelle III zusammengestellt.

³H-INDEX

Der tageszeitliche Regenerationsrhythmus einer Zellpopulation spiegelt sich neben der Veränderung des Mitoseindex auch in einer Veränderung des ³H-Index wieder. Die verschiedenen in der Literatur ermittelten Werte des ³H-Index für verschiedene Gewebsarten sind in Tabelle IV zusammengestellt. Auch der ³H-Index ist einem tageszeitlichen Rhythmus unterworfen, der allerdings nicht in einem einfachen Zusammenhang zum Rhythmus des Mitoseindex steht. Die Frage, auf welche Weise die beiden Phänomene miteinander verkoppelt sind, konnte bis jetzt noch nicht be-

TABELLE III

Extremwerte des Mitoseindex für verschiedene Gewebsarten:

Mehrschichtiges Plattenepithel:	Tierart:	Uhrzeit		Autor:
		Max.	Min.	
Epidermis	Maus	20-24	12	Carleton, 1934
Epidermis	Ratte	8.30	20.30	Blumenfeld, 1939
Epidermis	Maus	10.00	22.00	Cooper & Franklin, 1940
Epidermis	Maus	ca. 13.00		Bullough, 1949-1950
Epidermis (Ohr)	Maus	6 u. 14		Bullough, 1948
Epidermis (Rücken)				
Oesophagusepithel				
Duodenumepithel				
Epithel (Lippe)	Maus	10 u. 16		Bertalanffy, 1960
Wangenschleimhaut				
Epithel (Zunge)				
Oesophagusepithel				
Epithel (Vormagen)				
Epithel (Zunge)	Maus	6		Pilgrim, Lennartz, Wegener, Hollweg & Maurer, 1965
Epidermis (Bauch)				
Epithel (Vormagen)				
Oesophagusepithel				
Epidermis (Ohr)		18		

TABELLE IV

Gewebe:	Tierart:	³ H-Index:	Literatur:
Hauptbronchien	Maus	1,72 %	Koburg, 1960
Kleine Bronch.	Maus	0,53 %	
Epidermis (Rücken)	Maus	2 - 4 %	Dörmer, Tulinius & Oehlert, 1964
Epidermis	Maus	1,7 % um 5,30 1,0 % um 11,30 4,5 % um 17,30 2,7 % um 23,30	Pilgrim, Erb & Maurer, 1963
Epidermis	Maus	3,2 %	Dontenwill, Cristoforo, Wiebecke & Feaux de la Croix, 1964
Mittlere bis kleine Bronch.	Goldhamster	0,085 %	Dontenwill & Wiebecke, 1964
Epithel (Zunge)	Maus	14,6 %	Pilgrim, Lennartz, Wegener, Hollweg & Maurer, 1965
Epidermis (Bauch)		5,9 %	
Vormagen		8,5 %	
Oesophagusepithel		13,7 %	
Epidermis (Ohr)		5,6 %	
Epidermis (Bauch)	Goldhamster	1,95%	unsere Ergebnisse
Mittlere bis kleine Bronchien		0,30%	

friedigend gelöst werden. Das gilt auch in gleicher Weise für die Frage nach der eigentlichen Ursache der tageszeitlichen Schwankungen der Zellregeneration überhaupt. Bei den bis jetzt vorliegenden Untersuchungen (PILGRIM, ERB und MAURER 1963; PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER 1965), die sich mit den tageszeitlichen Schwankungen des ^3H -Index befassen, wurden unbehandelte, männliche, weiße Mäuse als Versuchstiere benutzt. PILGRIM und Mitarbeiter (1965) untersuchten neben dem ^3H -Index auch den Mitoseindex bei den gleichen Versuchstieren. Ihre Ergebnisse in Bezug auf den Mitoseindex wurden bereits oben erwähnt. Für den ^3H -Index fanden sie an verschiedenen Zellarten deutliche tageszeitliche Schwankungen bei sehr geringen Streuungen der Werte für verschiedenen Versuchstiere. Die Uhrzeit des Maximums des ^3H -Index lag in der ersten Versuchsserie etwa um 18 Uhr, bei der zweiten Versuchsserie etwa um 24 Uhr. Zum Vergleich mit den eigenen Ergebnissen werden die Kurven von PILGRIM als Abbildung III wiedergegeben.

VERSCHIEBUNG BZW. NIVELLIERUNG DES TAGESZEITLICHEN RHYTHMUS DER ZELLPROLIFERATION DURCH EXOGENE FAKTOREN:

Die tageszeitlichen Schwankungen des Mitoseindex können durch eine ganze Reihe von Faktoren beeinflusst bzw. ausgeglichen werden, wobei die Werte des Mitoseindex sinken. Zu diesen Faktoren gehören: Hunger, körperliche Tätigkeit und Stress (BULLOUGH 1949; 1952; KREYBERG, EVENSEN and IVERSEN 1965). Durch Adrenalin läßt sich sowohl in vivo als auch in vitro ein Absinken des Mitoseindex erreichen, das durch eine Verkürzung der Mitosezeit bewirkt wird (EVERSEN 1964; EVERSEN and HELDAAS 1964). Diese Wirkung des Adrenalin auf den tageszeitlichen Regenerationsrhythmus wird als Indiz dafür betrachtet, daß dieser bei Tier und Mensch in Beziehung zum tageszeitlichen Rhythmus von körperlicher Tätigkeit und Schlaf steht (OEHLERT 1966).

Die Vielzahl von Faktoren, die auf die tageszeitlichen Schwankungen des Mitoseindex

ABBILDUNG III

Zum Vergleich mit den eigenen Ergebnissen hier die Kurven aus PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER (1965).

Tageszeitliche Schwankungen des H-3-Index und des Mitose-Index

141

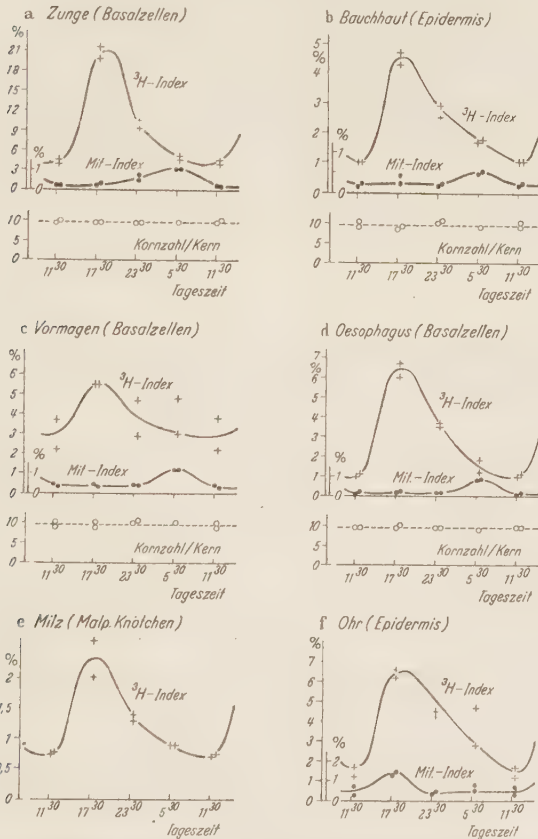


Abb. 1a-f. Tageszeitliche Schwankungen des H-3-Index und des Mitose-Index für verschiedene Zellarten der Maus. (= Ergebnisse der 1. Versuchs-Serie; a-d gibt außerdem den tageszeitlichen Verlauf der mittleren Kornzahl/Kern wieder)

und damit des Proliferationsrhythmus überhaupt bei der Epidermis einen Einfluß ausüben können, läßt von vornherein Streuungen der ermittelten Werte der beiden Indices bei verschiedenen Versuchstieren erwarten. Auch die zum Teil sich widersprechenden Ergebnisse, die bereits referiert wurden, könnten auf diese Weise eine gewisse Erklärung finden. Auf jeden Fall liegt die Vermutung nahe, daß der tageszeitliche Regenerationsrhythmus bei der Epidermis vergleichsweise labil und durch äußere Einflüsse verformbar ist. Es erhebt sich die Frage, ob der tageszeitliche Rhythmus bei anderen Gewebsarten, die im Körperinneren lokalisiert sind, sich als stabiler erweisen läßt. In diesem Zusammenhang muß noch erwähnt werden, daß neben dem Adrenalin noch eine ganze Reihe weiterer Hormone den Prozeß der Zellneubildung beeinflussen können: Oestrogene, Androgene, Wachstumshormone und Insulin stimulierend (SMOLKA und SOOST 1965; BULLOUGH 1946, 1947; NETTESHEIM und OEHLERT 1962; MONTAGNA 1962); Adrenalin, Cortison und Serotonin dagegen hemmend (LETTRE 1942; LETTRE und ALBRECHT 1941; KALKHOFF und BORN 1965; PUKHALSKAYA 1964).

THEORETISCHE ÜBERLEGUNGEN ÜBER DAS ZUSTANDEKOMMEN DER TAGESZEITLICHEN SCHWANKUNGEN:

Eine Erhöhung des ^3H -Index im Tagesablauf bedeutet, daß die Zahl der Zellen, die sich in ihrer DNS-Synthesephase befinden, relativ zur Zahl der Zellen der gesamten Zellpopulation zunimmt. Eine solche Zunahme könnte

1. dadurch zustandekommen, daß sich die Dauer der S-Phase verlängert. Zu dem Zeitpunkt, in dem der ^3H -Index sein Maximum erreicht, müßte die S-Phase relativ am längsten sein, denn bei einer größeren Ausdehnung der S-Phase würden sich zum gleichen Zeitpunkt relativ mehr Zellen in dieser Phase ihres Generationszyklus befinden. Die Zunahme kann aber auch
2. dadurch zustandekommen, daß zu bestimmten Tageszeiten mehr Zellen in die S-Phase eintreten, d. h. daß eine teilweise Synchronisation der Zellen in Bezug auf den Eintritt in die S-Phase vorliegt, oder noch anders ausgedrückt, daß eine echte Häufung der DNS-synthetisierenden Zellen zustandekommt. Die erste dieser

Hypothesen wird sowohl von OEHLERT (1966) als auch von PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER (1965) für unwahrscheinlich gehalten. Mehrere Indizien sprechen dafür, daß die Länge der S-Phase von der Tageszeit unabhängig und bei verschiedenen Geweben mit 6-8 Stunden relativ gleich lang ist (QUASTLER and SHERMAN 1959; CRONKITE, BOND, FLIEDNER and RUBINI 1959; KOBURG und SCHULTZE 1961; DEVIK 1961; DÖRMER, TULINIUS und OEHLERT 1964). Wollte man die Schwankungen des ^3H -Index allein durch die tageszeitlichen Schwankungen der S-Phase erklären, so müßte sich diese dauernd in einer Größenordnung ändern, die in krassem Widerspruch zu allen bisherigen Ergebnissen steht. PILGRIM und Mitarbeiter (1965) haben daher aufgrund der zweiten Hypothese aus den Kurven des ^3H -Index sogenannte "Signalkurven" abgeleitet, welche die prozentuale Anzahl der Kerne angibt, die pro Stunde aus der G_1 -Phase in die S-Phase eintreten.

II. MATERIAL UND METHODIK:

1. Tiermaterial

Zur Untersuchung standen 96, etwa 4 Monate alte, männliche und weibliche Goldhamster zur Verfügung, deren durchschnittliches Gewicht ca. 50 Gramm betrug. 6 bis 8 Tiere wurden in einem Käfig gehalten; die Nahrung der Tiere bestand aus Körnermischfutter und Rüben.

2. Versuchsanordnung:

Da die Veränderung des ^3H -Index im Tagesablauf ermittelt werden sollte, erhielten während einer Dauer von 24 Stunden jeweils 12 Versuchstiere im Abstand von je 3 Stunden eine einmalige intraperitoneale Injektion mit Tritium markiertem Thymidin. Die Injektionen erfolgten um 8, 11, 14, 17, 20, 23, 2 und 5 Uhr. Jedes Versuchstier erhielt $1,5 \mu\text{Curie } ^3\text{H}$ -Thymidin (spezifische Aktivität $1,9 \text{ C/m Mol}$) pro Gramm Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Von den jeweils 12 Tieren, die zum gleichen

Zeitpunkt eine Injektion mit ^3H -Thymidin erhalten hatten, wurden je 3 Tiere nach 40, 70, 100 und 180 Minuten in Äthernarkose getötet. Von jedem Versuchstier wurde eine Probe sowohl des Bronchialepithels als auch der Epidermis (Bauchhaut) entnommen. Die entnommenen Gewebeproben wurden in neutral gepuffertem 4 %-igem Formaldehyd fixiert, und die Präparate danach in üblicher Weise in Paraffin eingebettet.

3. Autoradiographischer Arbeitsgang:

Von dem Bronchialepithel und von der Bauchhaut wurden 5 μ dicke Stufenschnitte angefertigt, mit flüssiger Photoemulsion (Ilford G 5) überschichtet und drei Wochen in der Dunkelkammer exponiert. Die Färbung der Schnitte nach der photographischen Entwicklung und Fixation erfolgte durch die Emulsionsschicht hindurch mit Hämalau-Eosin.

4. Auswertung der Autoradiogramme:

Zur Ermittlung des ^3H -Index wurden am binokularen Mikroskop bei 1000-facher Vergrößerung mit Ölimmersion unter Zuhilfenahme eines Zählapparates von jedem Präparat 2000 Zellen⁺⁾ fortlaufend ausgezählt. Die markierten Zellen der Haarfollikel wurden bei der Auszählung nicht berücksichtigt. Beim Bronchialepithel werteten wir nur die markierten Zellen der kleinen und mittleren Bronchien aus. Als markiert galten Zellen nur dann, wenn sie mindestens fünf Silberkörner über dem Zellkern aufweisen konnten. Bei der graphischen Darstellung wurde je ein Präparat des Bronchialepithels und der Epidermis als offensichtlich mit einem systematischen Fehler

+) Die ermittelten Werte bewegen sich in einer Größenordnung von 2/2000 bis maximal 91/2000 Zellen. Bei sehr niedrigen Werten ist daher zu beachten, daß sie mit einem hohen relativen Fehler behaftet sein können. Bei der nur geringen Anzahl von Versuchstieren, die zum gleichen Zeitpunkt getötet wurden, war es daher auch nicht möglich, Fehlerberechnungen durchzuführen.

behaftet nicht berücksichtigt. Bei den eliminierten Werten handelt es sich um das Präparat Nr. 2841, Tabelle VII, für das Bronchialepithel und Präparat Nr. 2850, Tabelle IX, für die Epidermis.

Die quantitative Auswertung der Autoradiogramme erfolgte nach folgender Formel (DÖRMER, TULINIUS und OEHLERT 1964):

Bestimmung des ^3H -Index, der das Verhältnis der markierten Zellen zur Gesamtzahl der Zellen angibt, und ein Gradmesser des Zellumsatzes und damit der Zellaktivität darstellt, erfolgte nach der Formel

$$^3\text{H-Index} = \frac{\text{Zahl der markierten Zellen}}{\text{Gesamtzahl}}$$

III. ERGEBNISSE

1. Bronchialepithel:

Die Ergebnisse der Auszählungen für die Gewebeproben des Bronchialepithels sind in den Tabellen VI - VIII wiedergegeben. Die graphische Darstellung (Abbildung IV und V) zeigt sowohl für die erste als auch für die zweite Versuchsreihe einen deutlichen tageszeitlichen Rhythmus, wobei die Streuungen für gleiche Zeitpunkte verhältnismäßig gering sind. Beiden Kurven gemeinsam ist das Maximum des ^3H -Index um 23 Uhr, und das steile Abfallen der Kurve zwischen 23 Uhr und 2 Uhr. Dieses Charakteristikum der Kurve wird noch deutlicher, wenn man die beiden Versuchsreihen I und II (I = Tötung der Tiere 40 Minuten, II = Tötung der Tiere 70 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin) zusammenfaßt und eine einheitliche Kurve konstruiert (Abbildung VI). Die Summationskurve aus den beiden Versuchsreihen zeigt vereinfachend gesprochen, daß der ^3H -Index von seinem Tiefpunkt um 2 Uhr nachts beginnend mehr oder weniger kontinuierlich während des ganzen Tages ansteigt bis zu seinem Höhepunkt um 23 Uhr. Hierbei muß allerdings erwähnt werden, daß ein Zusammenfassen der beiden Versuchsreihen methodisch nur dann gerechtfertigt ist, wenn der verschiedene Zeitpunkt der Tötung prinzipiell keinen Einfluß auf die rela-

tive Häufigkeit markierter bzw. nicht markierter Zellen hat.

2. Epidermis:

Die Ergebnisse der Auszählung für die Gewebeproben der Epidermis sind in den Tabellen IX - XIII wiedergegeben. Es wurden insgesamt vier Versuchsreihen durchgeführt, d. h. die Versuchstiere wurden jeweils 40, 70, 100 und 180 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin getötet. Auch hier sind die Streuungen der Werte für gleiche Zeitpunkte bei den einzelnen Versuchstieren noch erträglich. Obwohl die Kurven im Gegensatz zu den Ergebnissen beim Bronchialepithel unterschiedliche Verläufe aufweisen, lassen sich doch gemeinsame Merkmale feststellen (Abbildung VII - X). Die Kurven für die 4 Versuchsreihen zeigen mehr als ein Maximum bzw. Minimum. Übereinstimmend liegen bei den Kurven der Versuchsreihen I, II und III (Tötung der Versuchstiere 40, 70 und 100 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin) die Maxima um 20 Uhr und um 5 Uhr, das Minimum dagegen um 11 Uhr bzw. um 8 Uhr. Die Kurve der 4. Versuchsserie fällt insofern aus dem Rahmen, da sie vier Maxima aufweist um 11, 14, 23 und 5 Uhr und zwei Minima um 8 Uhr und 17 Uhr. Mit den anderen Kurven hat sie also nur das Maximum um 5 Uhr und das Minimum um 8 Uhr gemeinsam. Ebenso unterscheiden sich die Kurven hinsichtlich des Durchschnittswertes, um den sie oszillieren. Dabei ist es interessant, daß der Durchschnitt des ^3H -Index bei der 1. Versuchsgruppe mit 2,43 % am höchsten liegt, bei der 2. Versuchsgruppe auf 1,63 % zurückgeht, um bei der 3. und 4. Versuchsgruppe wieder auf 1,95 % bzw. 1,81 % anzusteigen. Versucht man, ein Charakteristikum herauszufinden, das allen 4 Kurven gemeinsam ist, so läßt sich feststellen, daß sie übereinstimmend um 5 Uhr ein Maximum aufweisen. Dieses Maximum um 5 Uhr hat bei Abbildung VIII und X einen höheren Wert als die anderen Maxima, bei Abbildung VII und IX ist sein Wert kleiner als der des zweiten Maximums.

Versucht man ebenso, wie bei den Kurven für das Bronchialepithel, eine gemeinsame Kurve zu konstruieren, was jedoch hier wegen des bereits erwähnten Niveauunter-

des der einzelnen Kurven prekärer ist, so ergibt sich als Resultat ein Tagesrhythmus, der durch zwei Maxima um 20 Uhr und um 5 Uhr und zwei Minima um 23 Uhr und um 8 Uhr (Abbildung XI) gekennzeichnet ist.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE:

1. Größenordnung der Durchschnittswerte des ^3H -Index:

Wie erwartet, lagen die Werte des ^3H -Index bei den Gewebeproben des Bronchialepithels im Durchschnitt wesentlich niedriger als bei denen der Epidermis. Die Zellen des Bronchialepithels zählen nach COWDRY (1953) zu den "reversibel postmitotischen", die sich nur unter bestimmten Bedingungen weiter teilen. Wie aus Tabelle VIII hervorgeht, liegt der Durchschnittswert des ^3H -Index für das Bronchialepithel bei 0,35 % bzw. 0,25 % mit Extremwerten von 0,10 % und 0,80 %. Dieser Wert liegt größenordnungsmäßig zwischen den Ergebnissen von KOBURG (0,53 % für das Epithel der kleinen Bronchien bei der Maus) und DONTENWILL und WIEBECKE (0,085 % für das Epithel der mittleren bis kleineren Bronchien beim Goldhamster). Der von uns gefundene Durchschnittswert des ^3H -Index von 1,95 % für die Epidermis mit Extremwerten von 1,05 % und 3,65 % bzw. 4,55 %, zeigt gute Übereinstimmung mit den Werten von PILGRIM, ERB und MAURER (1965), DÖRMER, TULINIUS und OEHLERT (1964) und PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER (1965), die alle einen Durchschnittswert von 2 - 4 % für die Epidermis der Maus angeben.

2. Tagesrhythmus des ^3H -Index:

Trotz der unterschiedlichen Kurvenverläufe bei den verschiedenen Versuchsserien der Epidermis, ist das Gesamtergebnis insofern eindeutig, als bei jeder einzelnen Versuchsreihe und bei jeder Gewebsart eine deutliche Veränderung des ^3H -Index in Abhängigkeit von der Tageszeit festgestellt werden konnte. Die beiden Versuchs-

reihen des Bronchialepithels zeigen im wesentlichen denselben tageszeitlichen Rhythmus. Die Ergebnisse der Epidermis lassen vermuten, daß hier zumindest bei einer Versuchsreihe der "normale" Tagesrhythmus von exogenen Faktoren überlagert wird. Eine gewisse Erklärung für die größere Variabilität des Tagesrhythmus des ^3H -Index bei der Epidermis liefern die bereits oben erwähnten Forschungsergebnisse, wonach bei der Epidermis der Rhythmus der Zellproliferation durch eine ganze Reihe von Faktoren gestört werden kann (vergl. Seite 12 und 14).

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß die Proliferationsprozesse bei Geweben, die an der Körperoberfläche liegen, durch exogene Einflüsse stärker verändert werden können, als bei im Körperinneren liegenden Geweben, wie z. B. dem Bronchialepithel. Wie schon der große Unterschied im Durchschnittswert des ^3H -Index zeigt, geht die Zellneubildung beim Bronchialepithel langsamer vor sich und damit möglicherweise auch in einem konstanteren, weniger verformbaren Rhythmus.

Da der Goldhamster, ebenso wie die Maus, ein Nachttier ist, wäre es natürlich interessant, die eigenen Ergebnisse mit denen von PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER (1965) zu vergleichen. Leider sind aber in der erwähnten Arbeit die Kurven der tageszeitlichen Veränderung des ^3H -Index für die zweite Versuchsreihe nicht wiedergegeben. Die wiedergegebenen Kurven beziehen sich auf die erste Versuchsreihe, deren Tiere während der Woche vor Versuchsbeginn im Dauerlicht gehalten worden waren, so daß man schon aus diesem Grunde die Werte dieser Versuchsreihe nicht mit unseren Werten vergleichen kann, da unsere Versuchstiere natürliches Tageslicht hatten. Die Tiere der zweiten Versuchsreihe waren während dieser Zeit einem künstlichen Licht-Dunkel-Wechsel (Licht von 8.30 Uhr bis 17.30 Uhr) unterworfen. Wie stark diese Unterschiede der äußeren Bedingungen sich auf die Versuchsergebnisse auswirken, zeigen die erstaunlichen Unterschiede bei den Durchschnittswerten des ^3H -Index für die beiden verschiedenen Versuchsreihen, z. B. Oesophagus 3,3 % und 13,7 %! (vergl. Tabelle V). Versucht man trotz dieser Einschränkungen einen Vergleich, wobei man sich auf die in PILGRIM's Tabelle angegebenen Maxima des ^3H -Index für seine zweite Versuchsreihe stützen kann, so könnte man etwa annehmen, daß sich die Kurven der zweiten Versuchsreihe generell von denen der ersten dadurch unterscheiden, daß deren Maxima

TABELLE V

Durchschnittswerte des ³H-Index für die beiden verschiedenen Versuchsserien I und II aus PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER 1965.

Tabelle 1. Gegenüberstellung der Ergebnisse der 1. und 2. Versuchsserie
(I-IV: Tageszeit des Maximums des H-3- und Mitose-Index, für I und II nach Abb. 1;
V-VIII: Tagesmittel und Extremwerte der beiden Indices.)

Zellart	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
	Uhrzeit des Maximums				Absolute Indices (Tagesmittel, Extremwerte)			
	I. Serie		II. Serie		I. Serie		II. Serie	
	H ³ -Index	Mitose-Index	H ³ -Index	Mitose-Index	H ³ -Index	Mitose-Index	H ³ -Index	Mitose-Index
Zunge (Basalzellen)	19 h	6 h	24 h	6 h	10,0 % 4,3—20,7	0,49 % 0,17—1,0	14,6 % 8,4—20,9	0,90 % 0,13—1,8
Bauchhaut (Epidermis)	18 h	6 h	24 h	6 h	2,5 % 1,0—4,6	0,24 % 0,18—0,47	5,9 % 3,8—9,8	0,45 % 0,31—0,73
Vormagen (Basalzellen)	18 h	6 h	23 h	6 h	4,0 % 3,0—5,5	0,56 % 0,35—1,2	8,5 % 7,5—10,8	0,94 % 0,36—1,4
Oesophagus (Basalzellen)	18 h	6 h	24 h	6 h	3,3 % 1,1—6,4	0,35 % 0,14—0,83	13,7 % 9,6—20,2	1,1 % 0,61—2,3
Milz (Malp. Knötchen)	18 h				1,3 % 0,7—2,3			
Ohr (Epidermis)	10 h	18 h	23 h	18 h	4,0 % 1,5—6,4	0,74 % 0,40—1,4	5,6 % 3,7—9,9	0,45 % 0,34—0,57

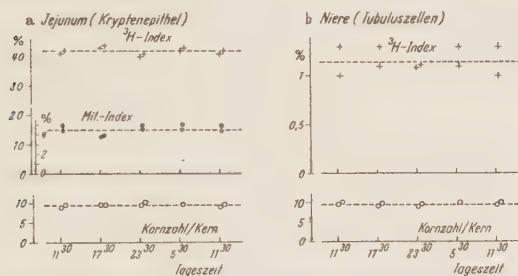


Abb. 2a u. b. Tageszeitlicher Verlauf des H-3-Index, des Mitose-Index und der mittleren Kornzahl/Kern für Epithelzellen des Darmes und der Niere

um etwa 6 Stunden von ca. 18 Uhr auf ca. 24 Uhr verschoben sind. Was das Bronchialepithel angeht, so würden unsere Ergebnisse damit sehr gut übereinstimmen. PILGRIM hat zwar Bronchialepithel nicht untersucht, aber er fand, daß die Maxima des ^3H -Index für verschiedene Gewebeproben in der gleichen Versuchsreihe immer ungefähr zum gleichen Zeitpunkt auftraten; in der zweiten Versuchsreihe immer zwischen 23 - 24 Uhr, mit einer Ausnahme, dem Epithel des Ohres. Betrachtet man diese Tatsache als einen allgemein gültigen Zusammenhang, so sind unsere summierten Kurven für das Bronchialepithel und die Epidermis nicht miteinander vereinbar.

Die Unterschiede des Kurvenverlaufes bei unseren Versuchsreihen und denen von PILGRIM mögen vielleicht auch darauf zurückzuführen sein, daß dort der tageszeitliche Rhythmus lediglich durch vier Zeitpunkte markiert ist gegenüber acht Zeitpunkten bei unserer Versuchsanordnung. PILGRIM geht bei der Konstruktion seiner Kurven von der Voraussetzung aus, daß der tageszeitliche Rhythmus jeweils nur durch ein Maximum bzw. Minimum gekennzeichnet ist, PILGRIM, LENNARTZ, WEGENER, HOLLWEG und MAURER (1965).

Zuletzt muß noch auf die Frage eingegangen werden, warum der Tagesrhythmus des ^3H -Index bei den vier verschiedenen Versuchsreihen für die Epidermis nur bei den ersten drei Versuchsreihen Übereinstimmung zeigt, bei der vierten Versuchsreihe dagegen so unterschiedlich ausfällt, und vor allem die damit zusammenhängende Frage, warum der Durchschnittswert des ^3H -Index bei der zweiten bis vierten Versuchsreihe (Tötung der Tiere 70, 100 und 180 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymin) wesentlich niedriger liegt, als bei der ersten Versuchsreihe (Tötung der Tiere 40 Minuten nach der Injektion). Wie bereits erwähnt, kann für diese Tatsache keine einleuchtende Begründung gefunden werden. Den zeitgleichen Tieren aller Versuchsreihen wurden zum gleichen Zeitpunkt ^3H -Thymin injiziert. Sie unterscheiden sich lediglich durch den Zeitpunkt ihrer Tötung. Theoretisch besteht kein Grund zur Annahme, daß der Durchschnittswert des ^3H -Index für die ersten drei Versuchsserien verschieden hoch ausfallen sollte. Bei der vierten Versuchsreihe dagegen sollte er aufgrund theoretischer Überlegungen höher liegen, als für

die übrigen Versuchsreihen.

Eine Zelle, die kurz nach der Injektion aus ihrer S-Phase in die G_2 -Phase übertritt, so daß sie gerade noch markiert werden konnte, befindet sich nach 40 Minuten noch in der G_2 -Phase, deren Dauer hier vorsichtshalber mit 60 Minuten angenommen wird. Nach 70 und 100 Minuten befindet sie sich noch in der Mitosephase, erst nach 180 Minuten hat sie sich bereits geteilt. Da die Zellen zum gleichen Zeitpunkt markiert wurden und während der G_2 - und Mitosephase ihre Markierung nicht verlieren, müßte die relative Anzahl markierter Zellen nach 40, 70 und 100 Minuten gleich groß sein, erst nach 180 Minuten kann man eine größere relative Häufigkeit markierter Zellen annehmen, wobei dann allerdings die durchschnittliche Kornzahl pro Zellkern abnehmen müßte. Die Tatsache, daß bei unseren Ergebnissen die relative Häufigkeit markierter Zellen nach 70 und 100 Minuten im Durchschnitt niedriger liegt als nach 40 Minuten, kann daher nicht zufriedenstellend erklärt werden.

Wie bereits erwähnt zeigt sich bei allen Kurven ein verhältnismäßig steiler Anstieg beim Bronchialepithel zwischen 23 Uhr und 2 Uhr und bei der Epidermis zwischen 5 Uhr und 8 Uhr. Diese Übereinstimmung der Kurvenverläufe legt die Vermutung nahe, daß die Umschaltung von der im Tagesrhythmus größten Anzahl Zellen, die sich in der DNS-Synthesephase befinden, zur kleinsten Anzahl sich in relativ kurzer Zeit abspielt. Dabei taucht allerdings die Schwierigkeit auf, wie man sich diese Umschaltung theoretisch erklären soll. So sinkt z. B. beim Bronchialepithel der ^3H -Index innerhalb von nur drei Stunden auf weniger als die Hälfte seines Wertes ab. Da man sich die Werte des ^3H -Index als Durchschnittswerte der Zellmengen vorstellen muß, die während der Dauer der S-Phase pro Zeiteinheit in diese eingetreten sind, müßte man, um eine derartige Veränderung erklären zu können, die sehr unrealistische Annahme machen, daß für die Dauer von drei Stunden (nämlich zwischen 23 Uhr und 2 Uhr bzw. zwischen 5 Uhr und 8 Uhr) die pro Zeiteinheit in die S-Phase eintretende Zellmenge auf Null absinkt, d. h. der Rhythmus käme dadurch zustande, daß für eine bestimmte Zeit überhaupt keine Zellen in die S-Phase eintreten.

Nicht man von der Hypothese aus, daß die Zellneubildung durch einen biochemischen Mechanismus von der Art eines Depressors (Chalons) gesteuert wird (OEHLERT 1966), so müßte dessen Konzentration so stark zunehmen, daß für eine gewisse Zeit praktisch überhaupt keine Zellen in die DNS-Synthesephase eintreten. Dabei wird vorausgesetzt, daß der Depressor biochemisch während der DNS-Synthese eingreift.

Ob eine derartige Annahme zulässig ist, kann hier nur vermutet werden. Sie erscheint auf jeden Fall außerordentlich rigoros. Ähnliches gilt auch für das Absinken des ^3H -Index bei der Epidermis zwischen 5 Uhr und 8 Uhr. Hier liegt allerdings die relative Veränderung unter 50 %. Trotzdem würden sich aber ähnlich rigorose Annahmen bezüglich der pro Zeiteinheit in die DNS-Synthesephase eintretenden Zellmengen ergeben.

Insofern bleiben unsere Ergebnisse mit einem Fragezeichen behaftet und auf den Vergleich mit umfangreicheren Untersuchungen angewiesen.

ZUSAMMENFASSUNG:

Über die tageszeitlichen Schwankungen sowohl der Mitoserate als auch des ^3H -Index liegen bereits zahlreiche Untersuchungen vor. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bestimmung des tageszeitlichen Rhythmus des ^3H -Index bei zwei verschiedenen Gewebsarten (Bronchialepithel und Epidermis) des Goldhamsters (*Cricetus aureus*).

Beim Bronchialepithel zeigte sich ein deutlicher tageszeitlicher Rhythmus bei verhältnismäßig geringen Streuungen mit einem Maximum um 23 Uhr und einem Minimum um 2 Uhr. Die beiden durchgeführten Versuchsreihen zeigten gute Übereinstimmung. Der durchschnittliche Wert des ^3H -Index lag bei etwa 0,30 % mit Extremwerten von 0,10 % und 0,80 %.

Bei der Epidermis lag der durchschnittliche Wert des ^3H -Index bei 1,95 % mit Extremwerten von 1,05 % und 3,65 % bzw. 4,55 %. Auch hier zeigte sich ein deutlicher tageszeitlicher Rhythmus, der allerdings bei verschiedenen Versuchsreihen sehr unterschiedliche Kurvenverläufe ergab. Übereinstimmend zeigte sich jedoch bei allen Versuchsreihen ein Maximum des ^3H -Index um 5 Uhr. Die Streuungen der Werte für verschiedene Versuchstiere waren hier größer, als bei den entsprechenden Werten für das Bronchialepithel.

ABBILDUNG IV
BRONCHIALEPITHEL
TIERE 40 MIN. NACH
INJEKTION GETÖTET

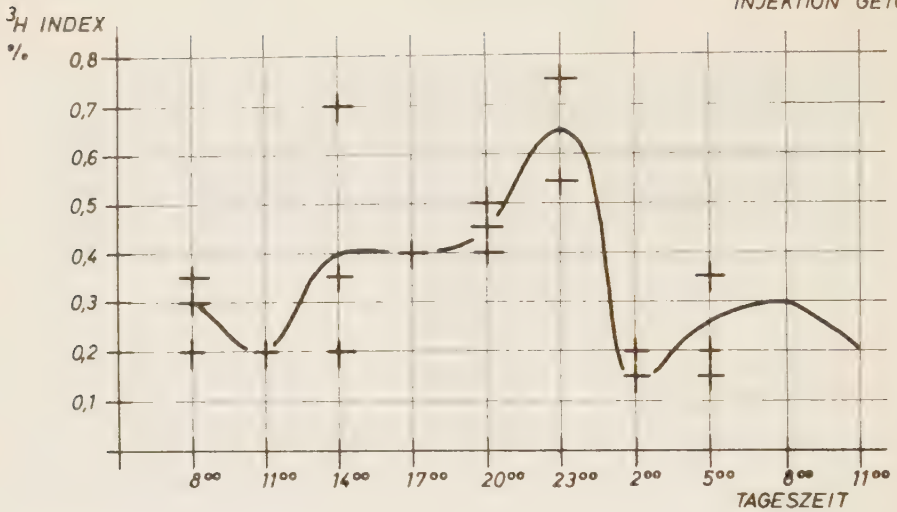
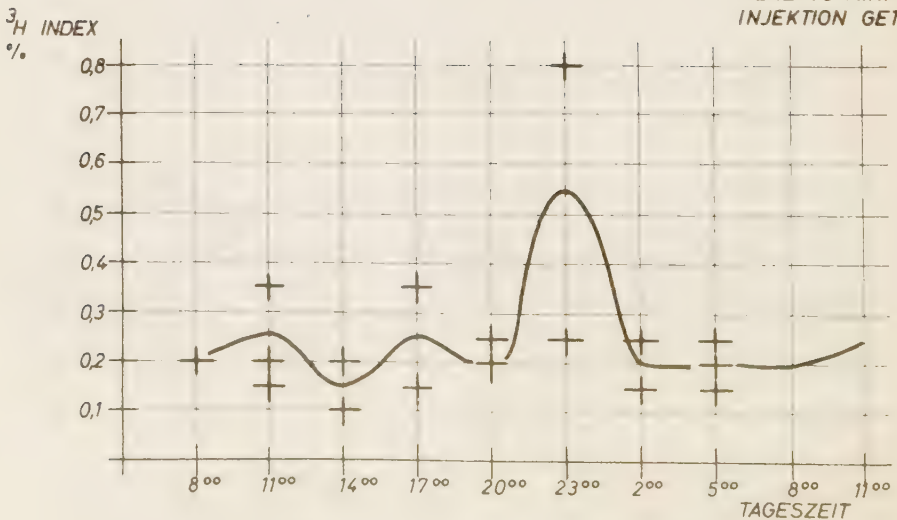


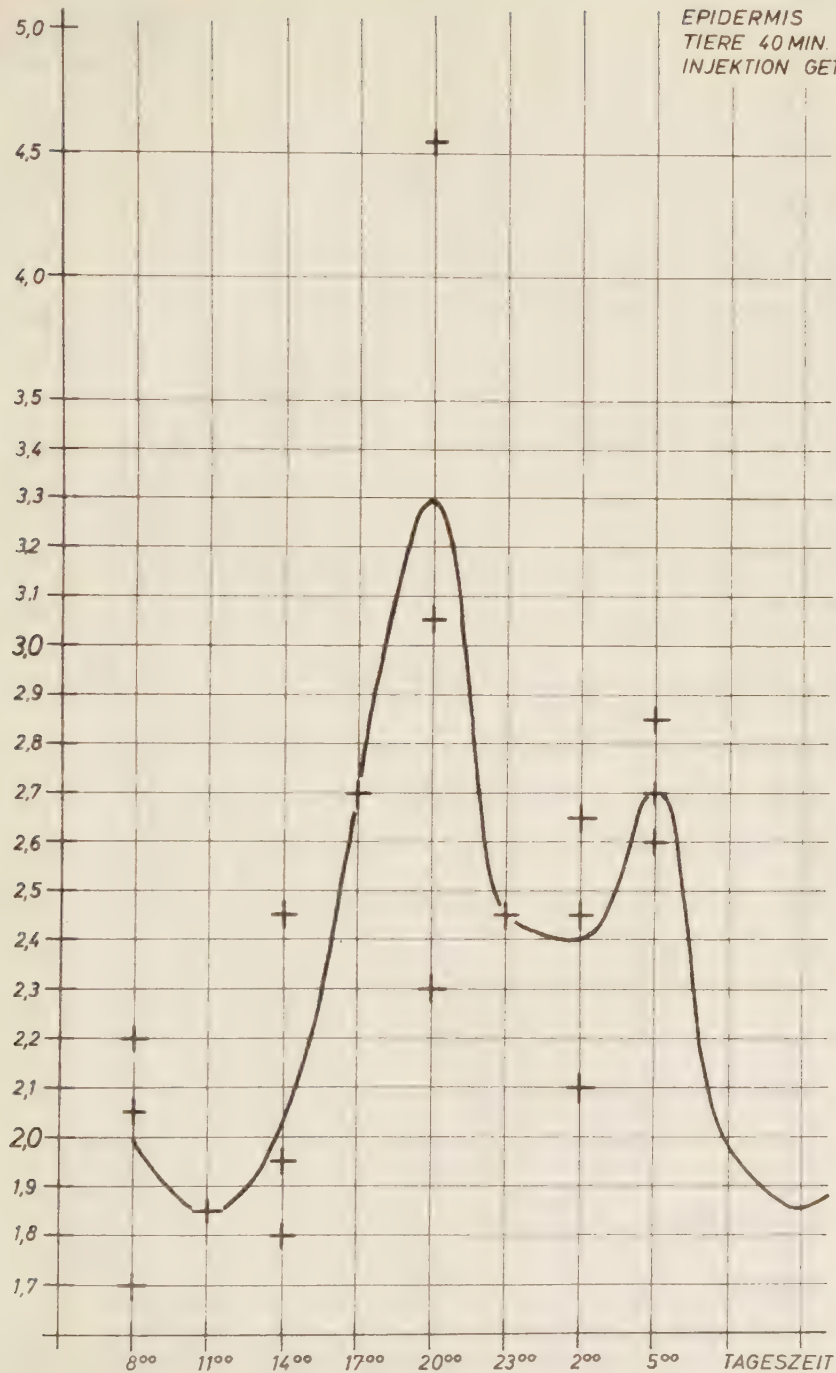
ABBILDUNG V
BRONCHIALEPITHEL
TIERE 70 MIN. NACH
INJEKTION GETÖTET



^3H INDEX
%

- 27 -

ABBILDUNG VII
EPIDERMIS
TIERE 40 MIN. NACH
INJEKTION GETÖTET



^3H INDEX

- 28 -

ABBILDUNG VIII

EPIDERMIS

TIERE 70 MIN. NACH

INJEKTION GETÖTET

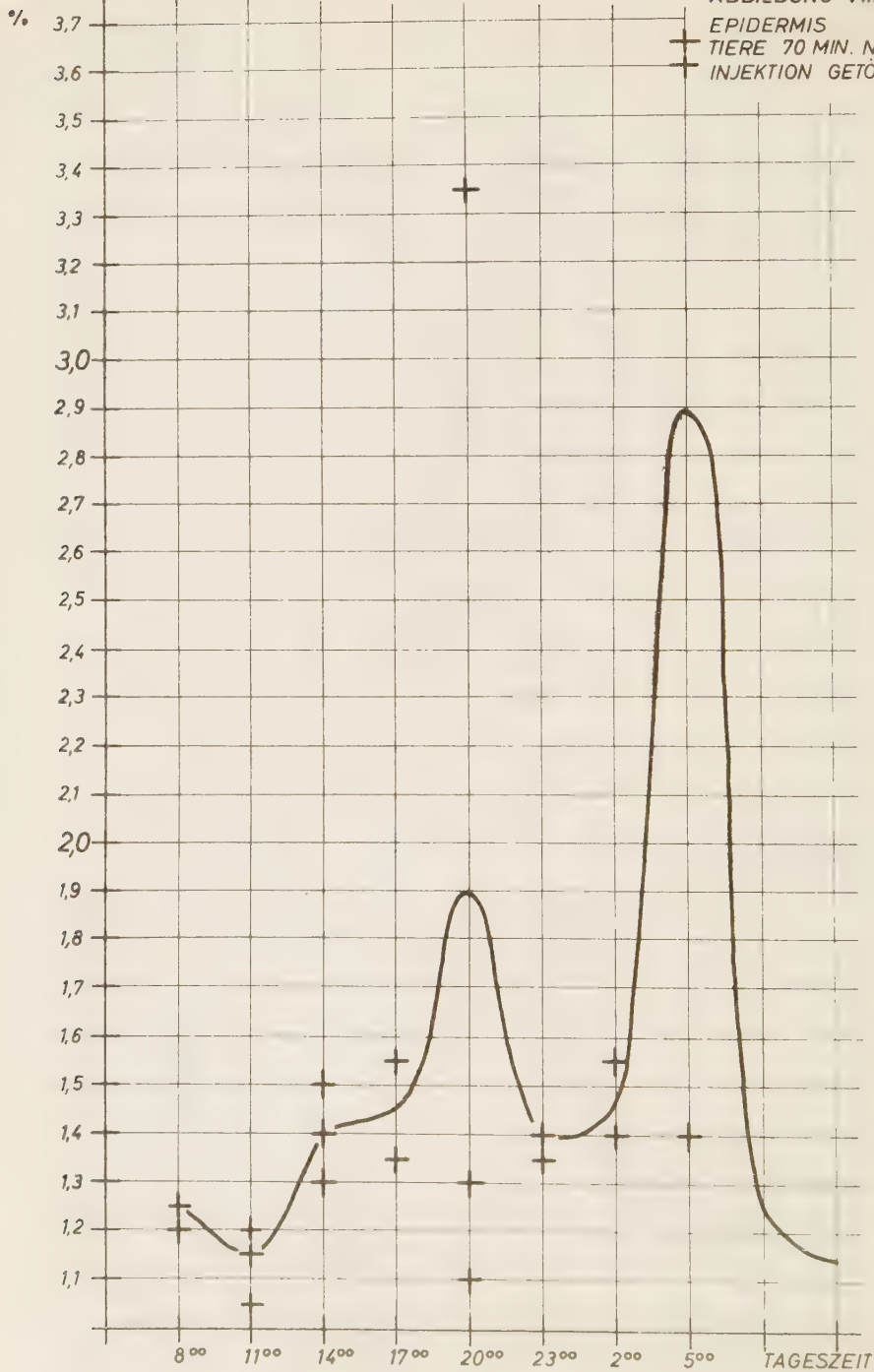


ABBILDUNG IX
EPIDERMIS
TIERE 100 MIN. NACH
INJEKTION GETÖTET

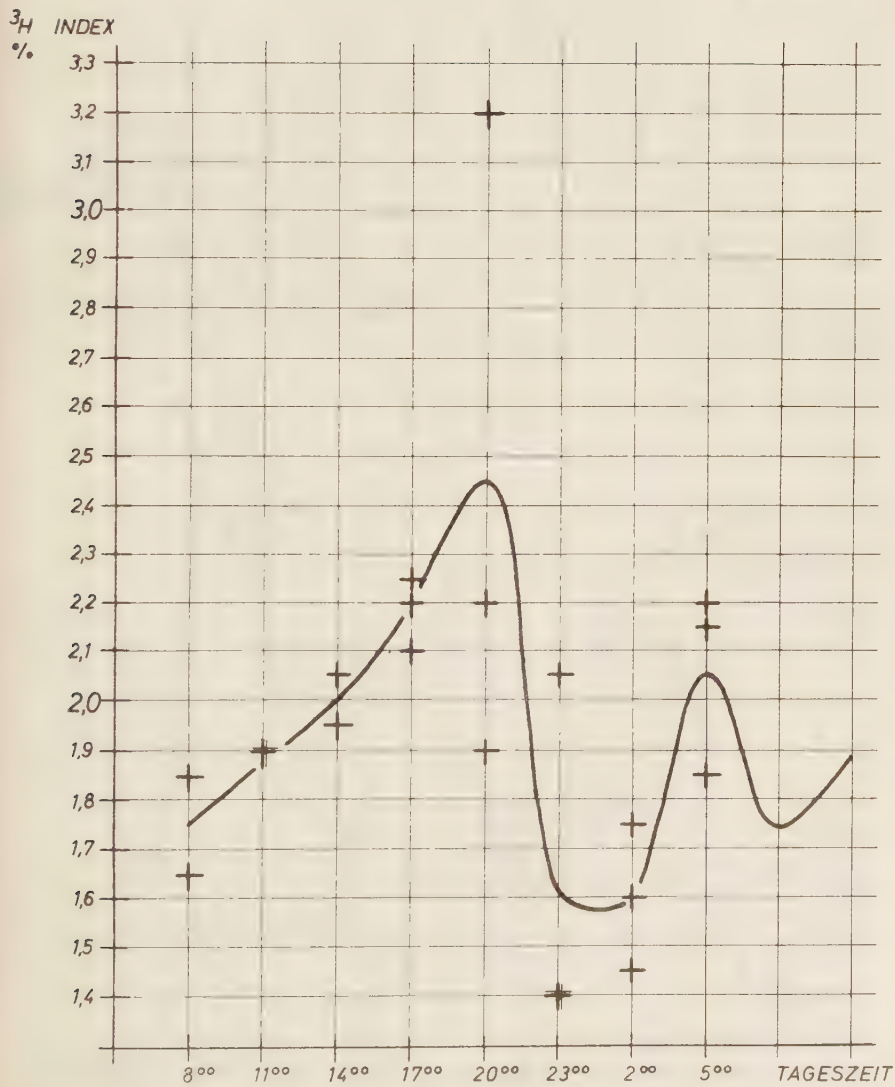


ABBILDUNG X
EPIDERMIS
TIERE 180 MIN. NACH
INJEKTION GETÖTET

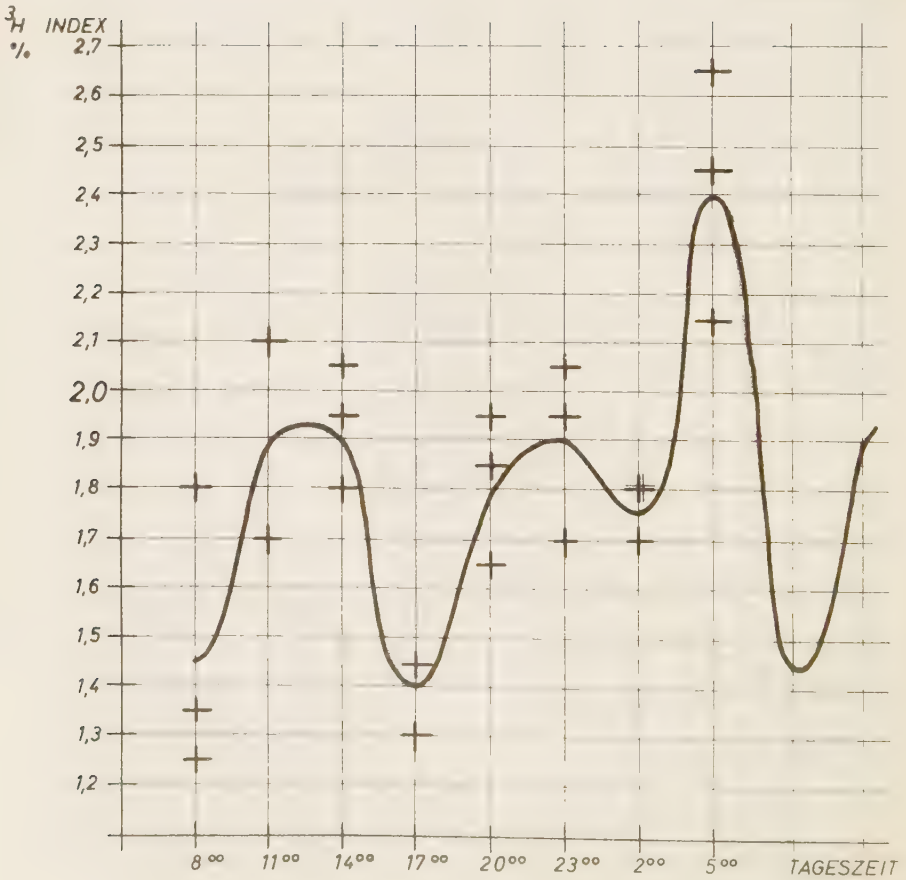


ABBILDUNG XI
EPIDERMIS
SUMMATIONSKURVE

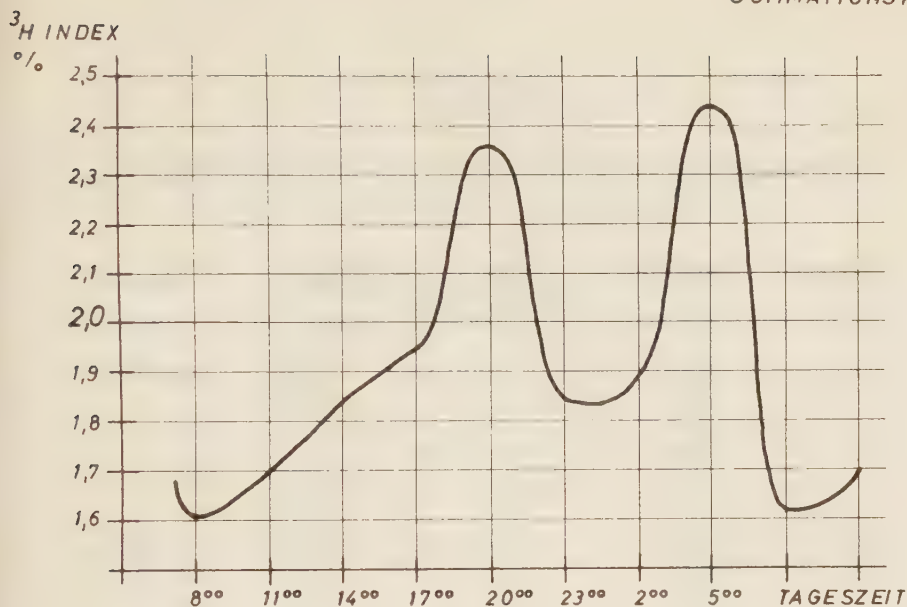


ABBILDUNG VI
BRONCHIALEPITHEL
SUMMATIONSKURVE

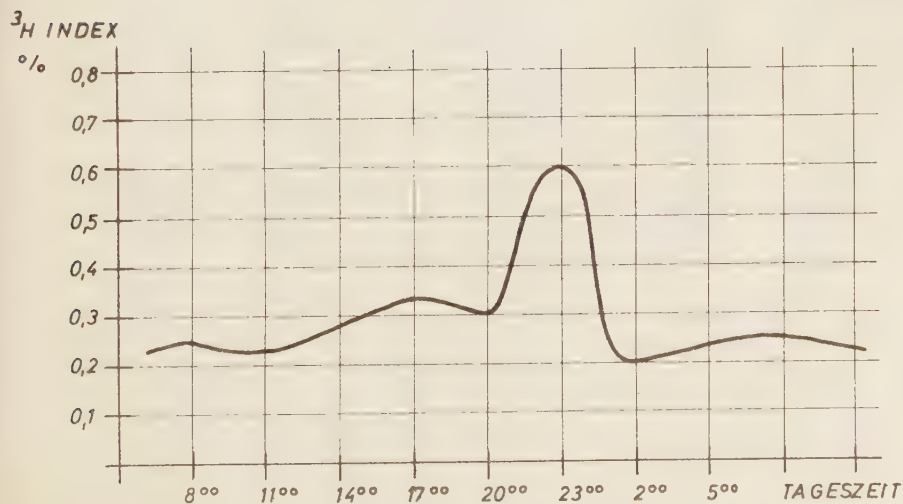


TABELLE VI

Bronchialepithel. Versuchstiere 40 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.	Anzahl der markierten Zellen:	^3H -Index:	Mittelwert:
8 Uhr:	2885	6	0,30	0,30
	2886	4	0,20	
	2887	7	0,35	
11 Uhr:	2801	Nicht markiert		0,20
	2802	" "		
	2803	4	0,20	
14 Uhr:	2813	4	0,20	0,40
	2814	7	0,35	
	2815	14	0,70	
17 Uhr	2825	Nicht markiert		0,40
	2826	8	0,40	
	2827	Nicht markiert		
20 Uhr:	2837	8	0,40	0,45
	2838	9	0,45	
	2839	10	0,50	
23 Uhr:	2849	Nicht markiert		0,65
	2850	15	0,75	
	2851	11	0,55	
2 Uhr:	2861	3	0,15	0,15
	2862	3	0,15	
	2863	4	0,20	
5 Uhr:	2873	3	0,15	0,25
	2874	4	0,20	
	2875	7	0,35	

TABELLE VII

Bronchialepithel. Versuchstiere 70 Minuten nach intraperitonealer Injektion
mit ^3H -Thymidin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.	Anzahl der mar- kierten Zellen:	^3H -Index in	Mittelwert:
8 Uhr:	2888	4	0,20	0,20
	2889	4	0,20	
	2890	Nicht markiert		
11 Uhr:	2804	3	0,15	0,25
	2805	7	0,35	
	2806	4	0,20	
14 Uhr:	2816	4	0,20	0,15
	2817	2	0,10	
	2818	2	0,10	
17 Uhr:	2828	3	0,15	0,25
	2829	7	0,35	
	2830	Nicht markiert		
20 Uhr:	2840	4	0,20	0,20
	2841	(29	1,45)	
	2842	5	0,25	
23 Uhr:	2852	Nicht markiert		0,55
	2853	16	0,80	
	2854	5	0,25	
2 Uhr:	2864	Nicht markiert		0,20
	2865	5	0,25	
	2866	3	0,15	
5 Uhr:	2876	3	0,15	0,20
	2877	5	0,25	
	2878	4	0,20	

TABELLE VIII

Bronchialepithel. Durchschnittswert des ^3H -Index bei den verschiedenen Versuchstiergruppen.

Zeitabstand Injektion - Tötung	^3H -Index:	
40 Minuten:	0,35	+ 0,4 - 0,2
70 Minuten:	0,25	+ 0,3 - 0,1

Tageszeitliche Schwankungen der durchschnittlichen Werte des ^3H -Index beim Bronchialepithel:

Tötungszeit:	Durchschnittlicher Wert des ^3H -Index in %:	
8 Uhr:	0,25	+ 0,10 - 0,05
11 Uhr:	0,23	+ 0,12 - 0,08
14 Uhr:	0,28	+ 0,42 - 0,18
17 Uhr:	0,33	+ 0,07 - 0,18
20 Uhr:	0,30	+ 0,20 - 0,10
23 Uhr:	0,60	+ 0,20 - 0,35
2 Uhr:	0,20	+ 0,05 - 0,05
5 Uhr:	0,23	+ 0,12 - 0,08

TABELLE IX

Epidermis. Versuchstiere 40 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.:	Anzahl der markierten Zellen:	^3H -Index in %:	Mittelwert:
8 Uhr:	2885	34	1,70	2,00
	2886	41	2,05	
	2887	44	2,20	
11 Uhr:	2801	Nicht markiert		1,85
	2802	Nicht markiert		
	2803	37	1,85	
14 Uhr:	2813	36	1,80	2,05
	2814	49	2,45	
	2815	39	1,95	
17 Uhr:	2825	Nicht markiert		2,70
	2826	54	2,70	
	2827	Nicht markiert		
20 Uhr:	2837	46	2,30	3,30
	2838	61	3,05	
	2839	91	4,55	
23 Uhr:	2849	Nicht markiert		2,45
	2850	(159)		
	2851	49	2,45	
2 Uhr:	2861	42	2,10	2,40
	2862	53	2,65	
	2863	49	2,45	
5 Uhr:	2873	54	2,70	2,70
	2874	52	2,60	
	2875	57	2,85	

TABELLE X

Epidermis. Versuchstiere 70 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thyminin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.:	Anzahl der markierten Zellen:	^3H -Index in %	Mittelwert:
8 Uhr:	2888	25	1,25	1,25
	2889	24	1,20	
	2890	Nicht markiert		
11 Uhr:	2804	23	1,15	1,15
	2805	24	1,20	
	2806	21	1,05	
14 Uhr:	2816	28	1,40	1,40
	2817	26	1,30	
	2818	30	1,50	
17 Uhr:	2828	27	1,35	1,45
	2829	31	1,55	
	2830	Nicht markiert		
20 Uhr:	2840	26	1,30	1,90
	2841	67	3,35	
	2842	22	1,10	
23 Uhr:	2852	Nicht markiert		1,40
	2853	28	1,40	
	2854	27	1,35	
2 Uhr:	2864	Nicht markiert		1,45
	2865	28	1,40	
	2866	31	1,55	
5 Uhr:	2876	72	3,60	2,90
	2877	28	1,40	
	2878	73	3,65	

TABELLE XI

Epidermis. Versuchtieri 100 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.:	Anzahl der markierten Zellen:	^3H -Index in %:	Mittelwert:
8 Uhr:	2891	37	1,85	1,75
	2892	Nicht markiert		
	2893	33	1,65	
11 Uhr:	2807	38	1,90	1,90
	2808	Nicht markiert		
	2809	38	1,90	
14 Uhr:	2819	Nicht markiert		2,00
	2820	41	2,05	
	2821	38	1,95	
17 Uhr:	2831	42	2,10	2,20
	2832	44	2,20	
	2833	45	2,25	
20 Uhr:	2843	38	1,90	2,45
	2844	64	3,20	
	2845	44	2,20	
23 Uhr:	2855	28	1,40	1,60
	2856	41	2,05	
	2857	28	1,40	
2 Uhr	2867	28	1,45	1,60
	2868	32	1,60	
	2869	35	1,75	
5 Uhr:	2879	37	1,85	2,05
	2880	44	2,20	
	2881	43	2,15	

TABELLE XII

Epidermis. Versuchstiere 180 Minuten nach intraperitonealer Injektion mit ^3H -Thymidin getötet.

Tötungszeit:	Präparat-Nr.:	Anzahl der markierten Zellen:	^3H -Index in %:	Mittelwert:
8 Uhr:	2894	25	1,25	1,45
	2895	27	1,35	
	2896	36	1,80	
11 Uhr:	2810	34	1,70	1,90
	2811	42	2,10	
	2812	Nicht markiert		
14 Uhr:	2822	41	2,05	1,90
	2823	38	1,95	
	2824	36	1,80	
17 Uhr:	2834	29	1,45	1,40
	2835	26	1,30	
	2836	Nicht markiert		
20 Uhr:	2846	33	1,65	1,80
	2847	37	1,85	
	2848	39	1,95	
23 Uhr:	2858	41	2,05	1,90
	1859	34	1,70	
	2860	39	1,95	
2 Uhr:	2870	36	1,80	1,75
	2871	36	1,80	
	2872	34	1,70	
5 Uhr:	2882	53	2,65	2,40
	2883	43	2,15	
	2884	49	2,45	

TABELLE XIII

Epidermis. Durchschnittswerte des ^3H -Index bei den verschiedenen Versuchstiergruppen.

Zeitabstand Injektion - Tötung:	^3H -Index in %:	
40 Minuten:	2,43	+ 2,12 - 0,73
70 Minuten:	1,61	+ 2,04 - 0,56
100 Minuten:	1,95	+ 1,25 - 0,55
180 Minuten:	1,81	+ 0,84 - 0,56

Tageszeitliche Schwankungen der durchschnittlichen Werte des ^3H -Index bei der Epidermis.

Tötungszeit:	Durchschnittlicher Wert des ^3H -Index in %:	
8 Uhr:	1,61	+ 0,59 - 0,41
11 Uhr:	1,70	+ 0,40 - 0,65
14 Uhr:	1,84	+ 0,61 - 0,54
17 Uhr:	1,94	+ 0,76 - 0,64
20 Uhr:	2,36	+ 2,19 - 1,26
23 Uhr:	1,84	+ 0,61 - 0,49
2 Uhr:	1,80	+ 0,85 - 0,40
5 Uhr:	2,60	+ 1,05 - 1,20

LITERATURVERZEICHNIS

1. ASCHOFF, J.: Comparativ physiology: Diurnal rhythms.
An. Rev. Physiol. 25, 581-600 (1963)
2. BERTALANFFY, F. D.: Mitotic rates and renewal times of the digestive
tract epithelia in the rat.
Acta Anat. 40, 130-148, (1960)
3. BERTALANFFY, F. D. and LAU, C.: Mitotic rates, renewal times and cytodynamics
of the female genital tract epithelia in the rat.
Acta Anat. 54, 39, (1963)
4. BERTALANFFY, F. D. and LEBLOND, C. P.: The continous renewal of the two types of
alveolar cells in the lung of the rat.
Anat. Rec. 115, 515-541 (1953)
5. BLUMENFELD, C. M.: Periodic mitotic activity in the epidermis of
the albino rat.
Science, 90, 446-447 (1939)
6. BULLOUGH, W. S.: Mitotic activity in the adult female mouse,
Mus musculus L. A study of its relation to
the oestrus cycle in the normal and abnormal
conditions.
Phil. Transact. Roy. Soc. B 231, 453-516 (1946)
7. BULLOUGH, W. S.: Mitotic activity in the adult mouse, Mus
musculus L.
Proc. Roy. Soc. B 135, 212-233 (1948)
8. BULLOUGH, W. S.: The effect of a restricted diet on mitotic
activity in the mouse.
Brit. J. Cancer 3, 275-282, (1949)
9. BULLOUGH, W. S.: Age and mitotic activity in the male mouse,
Mus musculus L.
J. Exp. Biol. 26, 261-286 (1949)
10. BULLOUGH, W. S.: Epidermal mitotic activity in the adult female
mouse.
J. Endocrinol. 6, 340-349 (1949-1950)

11. BULLOUGH, W. S.: Stress and epidermal mitotic activity. I. The effects of the adrenal hormones.
J. Endocrinol. 8, 265-274 (1952)
12. BULLOUGH, W. S.: Hormones and mitotic activity.
Vit. and Horm. 13, 261-291 (1955)
13. BULLOUGH, W. S. and LAURENCE, E. B.: The control of epidermal mitotic activity in the mouse skin.
Proc. Roy. Soc. B 151, 517-536, (1959)
14. BÜNNING, E.: Die physiologische Uhr.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1963)
15. CAMERON, J. L. and CLEFFMANN, G.: Initiation of mitosis in relation to the cell cycle following feeding starved chickens.
J. Cell Biol. 21, 169-174 (1964)
16. CAMERON, J. L. and GREULICH, R. C.: Evidence of an essentially constant duration of DNA-synthesis in renewing epithelia of adult mouse.
J. Cell Biol. 18, 31-40, (1963)
17. CARLETON, A.: A rhythmical periodicity in the mitotic division of animal cells.
J. Anat. 68, 251-263 (1934)
18. COOPER, Z. K. and FRANKLIN, H. C.: Mitotic rhythm in the epidermis of the mouse.
Anat. Rec. 78, 1-7 (1940)
19. COOPER, Z. K. and SCHIFF, K.: Mitotic rhythm in human epidermis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 39, 323-324 (1938)
20. COWDRY, E.: Cells and their behaviour.
In: Anderson, Pathology C. V. Mosby Comp. St. Louis (1953)
21. CRONKITE, E. P., BOND, V. P., FLIEDNER, T. M. and RUBINI, J. R.: The use of triated thymidine in the study of DNA-synthesis and cell turnover in hemopoietic tissue.
Laborat. Invest. 8, 263 (1959)

22. DEVIK, F.: Studies on the duration of DNA-synthesis and mitosis in irradiated and regenerating epidermis cells in mice, by means of tritium-labelled thymidine.
Int. J. Radiat. Biol. 5, 59-66 (1962)
23. DOBROHKTOV, V. N.: Regulation of rhythmic changes in mitotic activity in various tissues of the organism.
Pathol.-Biol. 9, 507 (1961)
24. DONTENWILL, W., CRISTOFORIS, A., WIEBECKE, B. und FEAUX DE LA CROIX, P.: Vergleichende autoradiographische Untersuchungen über die Wirkung von Carcinogenen, Zigarettenrauchkondensaten und Lösungsmitteln auf die Mäusehaut.
Ztschr. Krebsforschung 66, 466-472 (1965)
25. DONTENWILL, W. und WIEBECKE, B.: Autoradiographische Untersuchungen während der experimentellen Carcinomentstehung im Respirationstrakt des Goldhamsters nach Behandlung mit Diäthylnitrosamin.
Ztschr. Krebsforschung 66, 321-332 (1964)
26. DÖRMER, P., TULINIUS, H. und OEHLERT, W.: Untersuchungen über die Generationszeit, DNS-Synthesezeit und Mitosedauer von Zellen der hyperplastischen Epidermis und des Plattenepithelcarcinoms der Maus nach Methylcholanderpinisierung.
Ztschr. Krebsforschung 66, 11-28 (1964)
27. EVENSEN, A.: The effect of adrenaline on the mitotic rate in the epidermis of hairless mice.
Acta Path. Microbiol. Scand. 61, 55-59 (1964)
28. EVENSEN, A. and HELDAAS, O.: The effect of adrenaline on the mitotic rate in the epidermis of hairless mice in vitro.
Acta Path. Microbiol. Scand. 62, 24-28 (1964)
29. FIRKET, H.: Recherches sur la synthèse des acides désoxyribonucléiques et la préparation à la mitose dans les cellules cultivées in vitro; étude cytophotométrique et autoradiographique.
Arch. Biol. 69, 1-166 (1958)

30. FUKUYAMA, K. and BERNSTEIN, J. A.:
Autoradiographic studies of the incorporation
of thymidine H^3 into desoxyribonucleic acid
in the skin of young rats.
J. Invest. Derm. 36, 322 (1961)
31. HUGHES, W. L.:
The metabolic stability of desoxyribonucleic
acid. In: Stohlman "the kinetics of cellular
proliferation".
Grune & Stratton, New-York-London (1959)
32. IVERSEN, O. H.:
The regulation of cell numbers in the epidermis.
A cybernetic point of view.
Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 148, 91-96
(1961)
33. IVERSEN, O. H., AANDAHL, E. and ELGJO, K.:
The effect of an epidermis-specific mitotic
inhibitor (chalone) extracted from epidermal
cells.
Acta. Path. Microbiol. Scand. 64, 506-510
(1965)
34. KALKHOFF, K. W. und BORN, W.:
Zur Wirkung von Fluocinolonacetonid und die
DNS-Synthese in der Epidermis.
Klin. Wochenschr. 43, 1335-1337 (1965)
35. KOBURG, E.:
Autoradiographische Untersuchungen zum
Nucleinsäurestoffwechsel einzelner Zellarten
der Lunge.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 44, 160-165 (1960)
36. KOBURG, E.:
Autoradiographische Untersuchungen zur Zell-
neubildungsrate an den Epithelien des oberen
Respirations- und Verdauungstraktes.
Arch. Ohr-Nasen-Kehlkopfheilk.
180, 616-621 (1962)
37. KOBURG, E. und MAURER, W.: Autoradiographische Untersuchungen mit 3H -
Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese
und ihren zeitlichen Verlauf bei den Darmepi-
thelien und anderen Zelltypen der Maus.
Biochem. Biophys. Acta 61, 229-242 (1962)

38. KOBURG, E. und SCHULTZE, B.:
Autoradiographische Untersuchungen mit ^3H -Thymidin über die Dauer der DNS-Synthese, der Ruhephase und der Mitose bei proliferierenden Systemen wie den Epithelien des Darms, des Oesophagus und der Cornea der Maus.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 45, 103-108 (1961)
39. KORNFELD, W.:
Über den Zellteilungsrythmus und seine Regelung.
Arch. Entw. Mech. 50, 526-592 (1922)
40. KREYBERG, L., EVENSEN, A. and IVERSEN, O. H.:
Influence of stress on the diurnal rhythm in the mitotic activity in the epidermis of hairless mice.
Acta Path. Microbiol. Scand. 64, 176-184 (1965)
41. LADINSKY, J. L. and PECKHAM, B. M.:
The kinetics of the generative compartment of the estrogen dependent vaginal epithelium.
Exp. Cell Res. 40, 447-455 (1965)
42. LEBLOND, C. P., GREULICH, R. C. and PEREIRA, J. P. M.:
Relationship of cell formation and cell migration in the renewal of stratified squamous epithelia.
Advan. Biol. Skin 5, 39-67 (1964)
43. LETTRE, H.:
Mitosegifte und ihre Beziehungen zu Naturstoffen.
Naturwiss. 30, 34-40 (1942)
44. LETTRE, H. und ALBRECHT, M.:
Zur Wirkung von β -Phenyläthylamin auf in vitro gezüchteten Zellen.
Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem. 271, 200-207 (1941)
45. MASSHOFF, W.:
Die physiologische Regeneration.
In: Handb. Allg.-Pathol. 6/1, 441-514 (1955)
Springer-Verlag
46. MAURER, W. und KOBURG, E.: Autoradiographische Untersuchungen mit ^3H -Thymidin über den zeitlichen Verlauf der DNS-Synthese bei den Epithelien des Darmes und bei anderen Zellen der Maus.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 45, 108-112 (1961)

47. MAURER, W., PILGRIM, Ch., WEGENER, K., HOLLWEG, S., und
LENNARTZ, K. J.:
Messung der Dauer der DNS-Verdoppelung und
der Generationszeit bei verschiedenen Zellar-
ten von Maus und Ratte durch Doppelmarkierung
mit ^3H - und ^{14}C -Thymidin.
Radioak. Isotope in Klinik und Forsch., Bd. VI,
96-107
München & Berlin, Urban & Schwarzenberg
(1965)
48. MAURER, W. und PRIMBSCH, E.:
Größe der β -Selbstabsorption bei ^3H -Autoradio-
graphie.
Exp. Cell Res. 33, 8-18 (1964)
49. MESSIER, B. and LEBLOND, C. P.:
Cell proliferation and migration as revealed
by radioautography after injection of tritiated
thymidine into male rats and mice.
Am. J. Anat. 106, 247-288 (1960)
50. MEYER zum GOTTESBERGE, A. und KOBURG, E.:
Autoradiographische Untersuchungen zur Zell-
neubildung im Respirationstrakt, in der Tube,
im Mittelohr und äußeren Gehörgang.
Acta Otolaryng. 56, 353-361 (1963)
51. MONTAGNA, W.:
The cytology of mammalian epidermis and
sebaceous glands.
Int. Rev. Cyt. 1, 265-304 (1952)
52. MONTAGNA, W.:
The structure and function of skin.
Acad. Press, New-York & London (1962)
53. NETTESHEIM, P. und OEHLERT, W.:
Die Wirkung des Wachstumshormons auf die
DNS-Synthese in den Wechselgeweben der
weißen Maus.
Beitr. Path. Anat. 126, 395-412 (1962)
54. OEHLERT, W.:
Der Mechanismus der physiologischen Regenera-
tion und der Hyperplasie nach autoradiographi-
schen Untersuchungen.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 45, 98-103 (1961)

55. OEHLERT, W.: Autoradiographische Untersuchungen zur Ribonucleinsäure Synthese in verschiedenen Strukturen der Zelle.
Beitr. Path. Anat. 124, 311-350 (1961)
56. OEHLERT, W.: Die Steuerung der Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 50, 90-118 (1966)
57. OEHLERT, W. und BLOCK, P.: Der Mechanismus und zeitliche Ablauf der reparativen Regeneration in Geweben mit post- und intermitotischem Zellbestand.
Verh. Dt. Path. Gesellsch. 46, 333-340 (1962)
58. OEHLERT, W. und BÜCHNER, Th.: Mechanismus und zeitlicher Ablauf der physiologischen Regeneration im mehrschichtigen Plattenepithel und in der Schleimhaut des Magen-Darmtraktes der weißen Maus.
Beitr. Path. Anat. 125, 374-402 (1961)
59. OEHLERT, W., KARASEK, J. und BERTELMANN, H.: Untersuchungen zur normalen und gesteigerten Zellneubildung im mehrschichtigen Plattenepithel der Schweineepidermis.
Beitr. Path. Anat. 134, 395-417 (1966)
60. OSGOOD, E.: Regulation of cell proliferation.
In: Stohlmann "the kinetics of cellular proliferation".
Grune & Stratton, New-York-London (1959)
61. ORTITZ-PICON, J. M.: Über Zellteilungsfrequenz und Zellteilungsrythmus in der Epidermis der Maus.
Ztschr. Zellforsch. 19, 488-509 (1933)
62. PAINTER, R. B. and DREW, R. M.: Studies on DNA metabolism in human cancer cell cultures.
Lab. Invest. 8, 278-285 (1959)
63. PELC, S. R.: Metabolic activity of DNA as shown by autoradiographs.
Lab. Invest. 8, 225 (1959)

64. PILGRIM, Ch., ERB, W. und MAURER, W.:
Diurnal fluctuations in the numbers of DNA-synthesizing nuclei in various mouse tissues.
Nature, London, 199, 863-864 (1963)
65. PILGRIM, Ch. und MAURER, W.:
Autoradiographische Bestimmung der DNS-Verdopplungszeit verschiedener Zellarten von Maus und Ratte bei Doppelmarkierung mit ^3H - und ^{14}C -Thymidin.
Naturwissensch. 49, 544-545 (1962)
66. PILGRIM, Ch. und MAURER, W.:
Autoradiographische Untersuchungen über die Konstanz der DNS-Verdoppelungsdauer bei Zellarten von Maus und Ratte durch Doppelmarkierung mit ^3H - und ^{14}C -Thymidin.
Exp. Cell Res. 37, 183-199 (1965)
67. PILGRIM, Ch., LENNARTZ, K. J., WEGENER, K., HOLLWEG, S. und MAURER, W.:
Autoradiographische Untersuchung über tageszeitliche Schwankungen des ^3H -Index und des Mitose-Index bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Rattenfetus sowie bei Ascites-Tumorzellen.
Ztschr. Zellforsch. 68, 138-154 (1965)
68. PUKHALSKAYA, E. Ch.:
Serotonin induced inhibition of regeneration and of cell division in tadpoles. In: Liosner, L. D. and Dobrokhtov, V. N. Regeneration and cell division in animals.
Publ. House "Science" (1964)
69. QUASTLER, H. and SHERMAN, F. G.:
Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse.
Exper. Cell Res. 17, 420-438 (1959)
70. ROLSHOVEN, E.:
Über die Reifungsteilung bei der Spermatogenese mit einer Kritik des bisherigen Begriffes der Zellteilungen.
Verh. Anat. Gesellsch. 49, 189-197 (1951)
71. SETÄLÄ, K. NYSSÖNEN, O., LINDROOS, B. und NISKANEN, E. E.:
Verlängerte Lebensdauer der Tochterzellen bzw. herabgesetzte Mitoserate der Basalzellen als Ausdruck des Carcinogeneffektes der Mäuseepidermis.
Naturwissensch. 48, 673-674 (1961)

72. SCHAPER, A. und COHEN, C.: Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums, II. Über zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehung zur Regeneration und Geschwulstbildung.
Roux' Arch. 19, 248-445 (1905)
73. SCHULTZE, B. und MAURER, W.:
Über allgemeine Beziehung der Umsatzrate der Ribonucleinsäure und des Eiweißes im Organismus von Ratte und Maus.
Bioch. Biophys. Acta 49, 35-46 (1961)
74. SCHULTZE, B. and OEHLERT, W.:
Autoradiographic investigation of incorporation of ^3H -thymidine into cells of the rat and mouse.
Science, 131, 737-738 (1960)
75. SMOLKA, H. und SOOST, H. J.: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
76. SISKEN, J. E., MORASKA, L. and KIBBY, S.:
Effects of temperature on the kinetics of the mitotic cycle of mammalian cells in culture.
Exp. Cell Res. 39, 103-116 (1965)
77. STANNERS, C. P. and TILL, J. E.:
DNA-synthesis in individual L-strain mouse cells.
Bioch. Biophys. Acta 37, 406 (1960)
78. TROTT, J. R. and GORENSTEIN, S. L.:
Mitotic rates in the oral and gingival epithelium of the rat.
Arch. Oral Biol. 8, 425-434 (1963)
79. WALKER, B. E. and LEBLOND, C. P.:
Sites of nucleic acid synthesis in the mouse visualized by radioautography after administration of ^{14}C -labelled adenine and thymidine.
Exper. Cell Res. 14, 510-531 (1958)
80. WOLFBURG, M. F.:
Cell population kinetics in the epithelium of the forestomach of the mouse.
Exp. Cell Res. 35, 119-131 (1964)

LEBENS LAUF

Am 16. Juni 1936 wurde ich in Karlsruhe als Tochter des Textilkaufmanns Julius Schöpf geboren. Die Volksschule besuchte ich in Karlsruhe von 1942 - 1946. Von 1946 bis zum Abitur im April 1955 war ich Schülerin des Realgymnasiums Fichteschule in Karlsruhe.

Im Wintersemester 1957/58 begann ich mit dem Studium der Neuphilologie in Heidelberg und wechselte im Sommersemester 1960 in Freiburg zum Studium der Medizin. 1961 bestand ich das Vorphysikum und 1963 das Physikum an der Universität in Freiburg. In den klinischen Semestern studierte ich an der medizinischen Akademie in Düsseldorf, an der Universität in Innsbruck und an der Universität in München. Im Dezember 1966 legte ich an der Universität in München das Staatsexamen ab.

Von Januar 1967 bis Dezember 1968 arbeitete ich als Medizinalassistentin an der Universitätsklinik in der Dermatologischen Abteilung, am Krankenhaus Harlaching in der Chirurgischen und Internen Abteilung, an der I. Universitätsfrauenklinik und am Pathologischen Institut in München.

1969 war ich für sechs Monate in der Anaesthesieabteilung der I. Universitätsklinik tätig. Zur Zeit bin ich am Reanimationszentrum der Freien Universität Berlin beschäftigt.

